

УДК 539.143.43

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ ДИФФУЗИИ IN VIVO МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

К.А. Ильясов

Аннотация

Рассмотрены физические аспекты получения и количественной обработки диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений. Обсуждены источники возникновения погрешностей и искажений диффузионно-взвешенных изображений и методы их коррекции и компенсации. Измеряемые количественные характеристики диффузии различаются в зависимости от микроструктуры тканей *in vivo*, и при корректном измерении и анализе они могут служить индикатором патологий, в частности связанных с изменениями структуры белого вещества головного мозга.

Ключевые слова: ядерный магнитный резонанс, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенная МРТ, диффузионно-тензорная МРТ, тензор диффузии, искажения токами Фуко, коррекция искажений, количественные измерения, калибровка измерений.

Введение

ЯМР-томография, или, как ее чаще называют, магнитно-резонансная томография (МРТ), является «методом интроскопии непрозрачных для видимого света объектов с помощью ядерного магнитного резонанса» [1]. Метод появился в начале 70-х годов XX в. [2] и стал широко применяться для исследования живых объектов и в клинической медицине. Измерение диффузии и картирование по параметрам диффузии для задач медицинской диагностики впервые внедрено в магнитно-резонансную томографию (МРТ) в конце 80-х годов. Одним из первых количественные измерения диффузии с пространственной локализацией были произведены ле Биханом [3], который также предложил IVIM-модель (IVIM – *intra voxel incoherent motion*) для оценки микроциркуляции крови. Возможность измерения с помощью МРТ такого важного физиологического параметра, как микроциркуляция крови вызвала большой интерес к измерениям диффузии. Идея состояла в том, что помимо самой самодиффузии молекул воды на измеряемый сигнал влияет движение крови по капиллярам. Доля этих молекул составляет от 4% до 10% от общего количества молекул в ткани. По гипотезе ле Бихана, расположение капилляров можно считать хаотичным, и эффект кровотока проявляется как псевдодиффузия с константой, на порядок большей, чем константа самодиффузии молекул воды в тканях. Данная идея вызвала большой резонанс, метод был применен для исследования различных живых объектов, однако воспроизводимость результатов оказалась весьма низкой. Причина состояла в недостаточном совершенстве методики измерений и аппаратуры, в сложности достоверной оценки количественных параметров быстрой компоненты с малой долей, а также в том, что медленная компонента самодиффузии молекул воды в биологических объектах не описывается моноэкспоненциальным законом [4].

Было обнаружено, что коэффициент диффузии меняется очень сильно в первые часы при ишемии головного мозга, в то время как другими методами данная патология обнаруживается гораздо позже, когда уже происходят необратимые поражения клеток мозга. Таким образом, диффузионно-взвешенная МРТ стала важным методом для ранней диагностики ишемии головного мозга и в настоящее время в комбинации с измерением локальной перфузии является незаменимым методом оперативной диагностики и выбора стратегии лечения в первые часы после ишемического удара [5, 6]. В связи с этим диффузионно-взвешенная МРТ стала обязательным инструментом клинической диагностики. Это стало возможным благодаря прорыву в технологии современных МРТ-аппаратов и методик измерения карт диффузии. Несмотря на то что к настоящему времени определены клинические рецепты интерпретации диффузионно-взвешенных данных при диагностике инфаркта головного мозга, причины, вызывающие такое сильное изменение коэффициента диффузии, остаются до конца невыясненными.

Кроме чисто клинического диагностического применения, коэффициент диффузии используется для исследования микроструктуры живых тканей. Молекулы воды за время диффузии, характерное для времени измерений в МРТ, успевают продиффундировать на расстояние, соизмеримое с размерами клеток. Такая диффузия ограничена внутриклеточными и внутритканевыми барьерами, и измеряемый коэффициент диффузии зависит от времени диффузии. Аналогично тому, как из анализа зависимости измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) от параметров измерения диффузии возможно получение информации о размере и проницаемости пор в горных породах и в ядрах нефтеносных слоев [7], можно получить информацию о микроструктуре биологических объектов. Однако методы, разработанные для исследования горных пород, пригодны для исследования живых тканей лишь частично, поскольку структура биологических тканей сложнее. Кроме того, помимо пассивной самодиффузии молекул воды, в них происходит активный транспорт молекул. Разработка адекватных моделей и теоретических подходов для более корректной интерпретации данных в живых тканях только начинается.

Диффузия во многих тканях анизотропна. Поскольку она определяется анизотропией строения ткани, можно получить дополнительную информацию о строении таких тканей, например о направлениях мышечных волокон [8, 9]. В настоящее время проводится множество исследований по изучению анизотропии в белом веществе головного мозга. Анизотропия диффузии в белом веществе обусловлена слоями миелина, охватывающими аксоны. Поперечный размер аксона меньше средней длины свободной диффузии за время измерения диффузии в МРТ, поэтому ИКД поперек аксона меньше, чем вдоль него. Измеряемый в МРТ сигнал усредняется по вокселу¹, поэтому в областях, где пучки аксонов параллельны друг другу, наблюдается высокая степень анизотропии диффузии, а там, где направления аксонов в пределах вокселя сильно различаются или миелиновый слой нарушен, анизотропия ниже. Количественные измерения параметров диффузии в белом веществе позволяют судить о его микроструктуре и тем самым диагностировать различные патологии (см., например, [10–17]). Кроме того, методика фибер-трекинга [18], широко используемая в томографии, позволяет неинвазивно получить информацию о путях прохождения пучков аксонов в головном мозге.

В настоящей работе рассмотрены физические аспекты получения и количественной обработки МРТ-изображений, взвешенных по диффузии. Обсуждаются источники возникновения погрешностей и искажений диффузионно-взвешенных изображений и методы их коррекции и компенсации.

¹Воксель – это трехмерный элемент изображения.

1. Математическое описание эффектов диффузии

Согласно уравнению диффузии Эйнштейна–Смолуховского среднеквадратичное смещение молекул $\langle x \rangle$ при свободной диффузии в трехмерном пространстве определяется как

$$\langle x \rangle \sim \sqrt{6D\tau}, \quad (1)$$

где τ – время диффузии.

Диффузия в биологических тканях ограничена внутриклеточными и внутри-тканевыми барьерами, и коэффициент D зависит от параметров измерения [4]. Поэтому в контексте медико-биологических объектов принято говорить об измеряемом коэффициенте диффузии². В литературе по МРТ в медико-биологических объектах часть «само-» обычно опускают, и, следуя этой традиции, в настоящей работе под диффузией воды также будет подразумеваться самодиффузия молекул воды в водосодержащих объектах.

Интенсивность сигнала после диффузионно-взвешивающих градиентов описывается формулой

$$I = I_0 \exp(-bD), \quad (2)$$

где I_0 – интенсивность сигнала без диффузионного взвешивания, b – фактор диффузионного взвешивания, называемого обычно b -фактором. Он может быть вычислен как

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left\{ \int_0^t G(t) d\tau \right\}^2 dt,$$

где $G(t)$ – эффективный градиент, γ – гиромагнитное отношение. Эффективный градиент получается из фактического градиента, направление которого после каждого 180-градусного рефокусирующего РЧ-импульса инвертируется. Интегрирование ведется от момента возбуждающего импульса ($t = 0$) до момента регистрации эха ($t = TE$).

Формула (2) описывает диффузию в медико-биологических объектах приближенно, однако отклонениями от моноэкспоненциального закона во многих случаях пренебрегают. Измеряемый коэффициент диффузии можно найти итеративной процедурой на основе уравнения (2), однако чаще берется логарифм от интенсивности сигнала, и тогда для двух измерений с различными b -факторами b_1 и b_2 решением будет

$$D = -\frac{1}{(b_1 - b_2)} \ln \left(\frac{I_1}{I_2} \right).$$

При большем числе измерений решение находится методом наименьших квадратов. Следует заметить [19], что когда заранее известно, что зависимость от b -фактора моноэкспоненциальная (то есть описывается соотношением (2)), то точность нахождения D будет выше, если проводить не серию измерений с набором из N различных b -факторов, а провести те же N измерений, но только для двух максимально отличающихся друг от друга b -факторов b_1 и b_2 . Соотношение количества усреднений для измерений с b -факторами b_1 и b_2 , задается так, чтобы потери сигнала при большем b -факторе компенсировались большим числом усреднений.

1.1. Анизотропия диффузии. Если диффузия анизотропна, то ее уже нельзя описать одним параметром ИКД, и в таком случае диффузия описывается тензором

$$\mathbf{D}_T = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

²В англоязычной литературе ADC – apparent diffusion coefficient.

В силу симметрии внедиагональные элементы тензора равны, и тензор диффузии состоит фактически из 6 различных компонент. Под тензором диффузии \mathbf{D}_T будет подразумеваться измеряемый тензор диффузии, компоненты которого, как и ИКД, могут зависеть от параметров измерения, в первую очередь от времени диффузии.

Следует отметить, что описание диффузии в медико-биологических объектах тензором 2-го ранга [20, 21] является приближением, которое не всегда удовлетворительно. В некоторых случаях используются тензоры более высокого ранга или другие модели, рассмотрение которых выходит за рамки настоящей работы.

Выбором соответствующей системы координат тензор диффузии \mathbf{D}_T может быть приведен к диагональному виду:

$$\mathbf{D}_T = [v_1 \ v_2 \ v_3]^T \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} [v_1 \ v_2 \ v_3]$$

где λ_1 , λ_2 и λ_3 – собственные значения тензора диффузии, характеризующие среднеквадратичное смещение вдоль соответствующего направления. Собственные вектора v_1 , v_2 , v_3 описывают преобразование системы координат, в которой производятся измерения (она связана с фактической ориентацией градиентных катушек МРТ-сканера, ее можно считать «системой координат сканера»), к системе координат, в которой \mathbf{D}_T принимает диагональный вид.

Уравнение (2) в случае анизотропной диффузии может быть записано в матричном виде:

$$I = I_0 \exp(-[\mathbf{b}_T] \cdot [\mathbf{D}_T]) = I_0 \exp\left(-\left\{\sum_i^{x,y,z} b_{ii} D_{ii} + 2 \sum_{i \neq j}^{x,y,z} b_{ij} D_{ij}\right\}\right), \quad (3)$$

в данном уравнении b_{ij} – элементы матрицы третьего порядка b_T , обычно называемой b -матрицей.

В общем случае элементы b -матрицы находятся как

$$b_{ij} = \gamma^2 \int_0^{TE} \left\{ \int_0^t [G_i(\tau)] d\tau \int_0^t [G_j(\tau)] d\tau \right\} dt \quad (4)$$

где $G_i(\tau)$ – эффективный градиент магнитного поля вдоль направления i , i – одно из направлений x , y или z . Очевидно, что $b_{ji} = b_{ij}$. Для нахождения 6 независимых элементов тензора диффузии \mathbf{D}_T и начальной интенсивности I_0 необходимы, как минимум, 7 измерений с различными b -матрицами. Уравнение, связывающее интенсивности измеренного сигнала I_k имеет следующий вид:

$$\begin{bmatrix} \ln(I_1/I_0) \\ \ln(I_2/I_0) \\ \vdots \\ \ln(I_n/I_0) \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & b_{yy}^1 & b_{zz}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & 2b_{yz}^1 \\ b_{xx}^2 & \dots & & & & \\ \dots & & & & & \\ b_{xx}^n & b_{yy}^n & b_{zz}^n & b_{xy}^n & b_{yz}^n & b_{yz}^n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yz} \end{bmatrix}, \quad (5)$$

нижние индексы у b и D обозначают компоненты для x , y или z -направлений в системе «координат сканера», а верхний индекс – номер измерения. Данное уравнение удобнее записывать в матричном виде:

$$[\ln(I/I_0)] = -[\mathbf{b}_T] [\mathbf{D}_T],$$

откуда

$$[\mathbf{D}_T] = -[\mathbf{b}_T]^{-1} [\ln(I/I_0)], \quad (6)$$

где обратная матрица $[\mathbf{b}_T]^{-1}$ находится точно при 6 измерениях вдоль различных направлений кодирования по градиенту и одного дополнительного измерения с b -фактором, близким к нулю. При большем числе измерений обратная матрица находится методом наименьших квадратов.

Как было показано в работе [22], большее число направлений предпочтительно. Точность определения параметров тензора диффузии значительно возрастает при увеличении числа направлений до 15–19 и затем продолжает монотонно увеличиваться при большем числе направлений.

Наряду с решением уравнения (6) параметры тензора диффузии D могут быть найдены с помощью итеративной процедуры подгонки данных из уравнения (3). Такой метод позволяет лучше учитывать уменьшение соотношения сигнал–шум в изображениях с большими b -факторами, однако итеративные расчеты требуют значительно большего числа вычислительных операций, и обработка данных многослойных измерений с большим количеством направлений взвешивания по диффузии может занимать много времени.

1.2. Индексы анизотропии. Для характеристики анизотропии диффузии в медико-биологических исследованиях используются следующие инвариантные относительно выбора системы координат индексы анизотропии [23]:

$$R_A = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\langle \lambda \rangle}}$$

$$F_A = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}},$$

$$A_\sigma = \frac{\sqrt{\sum_{i=x,y,z} (D_{ii} - \langle D \rangle)^2 + (D_{xy}^2 + D_{xz}^2 + D_{yz}^2)}}{\sqrt{6 \langle D \rangle}}, \quad \langle D \rangle = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3},$$

$$V_R = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\langle \lambda \rangle^3}, \quad \langle \lambda \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}.$$

В настоящее время в литературе наиболее широко используется параметр анизотропии F_A . Частично это вызвано удобством: F_A – безразмерный параметр, который меняется от 0 в случае изотропной диффузии до 1 при предельно анизотропной диффузии. Кроме того, сравнительный анализ показал, что шум в данных вносит наименьшие ошибки в параметр анизотропии F_A [24, 25] и карты по F_A имеют наилучшее отношение контраст к шуму [26, 27].

2. МРТ и измерения диффузии

Возможность измерения коэффициента самодиффузии воды методом ЯМР была продемонстрирована в классических работах [28–32]. Стейскал и Таннер предложили использовать импульсные градиенты для измерения коэффициента самодиффузии и тем самым значительно расширили диапазон измеряемых величин коэффициента самодиффузии [33, 34]. В методе импульсных градиентов последовательность спин-эхо комбинируется с парой диффузионно-взвешивающих градиентных импульсов (см. рис. 1). Нулевой момент от этих градиентов должен быть

скомпенсирован, то есть должно выполняться соотношение $\int_0^{TE} G(t) dt = 0$.

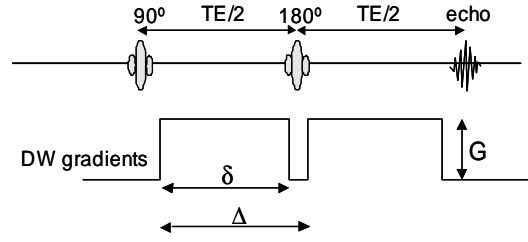


Рис. 1. Последовательность спин-эхо с диффузионно-взвешивающими градиентами (часто называемая последовательностью Стейкала – Таннера)

При отсутствии трансляционного движения действие этих градиентов будет нулевым, так как расфазировавший эффект первого градиента полностью компенсируется фазировающим эффектом второго градиента. При движении компенсация не будет полной и ядра, движущиеся с одинаковой скоростью, дадут ЯМР-сигнал с некоторым фазовым сдвигом. Усреднение по различным фазам в случае диффузионного движения приведет к уменьшению амплитуды результирующего сигнала, которая описывается уравнением (2) (или в случае анизотропной диффузии – уравнением (3)). Для градиентов прямоугольной формы, показанных на рис. 1, b -фактор вычисляется по формуле:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right), \quad (7)$$

где δ – длительность градиента.

Последовательность спин-эхо с диффузионно-кодирующими градиентами может быть скомбинирована с МРТ-последовательностью для получения изображения, в результате чего будет получено МРТ-изображение, взвешенное по диффузии. При этом интенсивность сигнала в каждом элементе изображения (вокселе) будет описываться уравнением (2). Практически же методы типа спин-эхо, когда изображение формируется с помощью многократного возбуждения спинов с последующей регистрацией части данных в k -пространстве³, пригодны для получения диффузионно-взвешенных изображений только от неподвижных объектов. В живых объектах пульсация крови и органов, дыхательные и другие движения приводят к тому, что каждая линия k -пространства получает дополнительный фазовый сдвиг, зависящий от движения за время регистрации соответствующего фрагмента данных. Среднее квадратичное смещение молекул воды за время измерения диффузии в МРТ составляет несколько микрон, поэтому любое движение живого объекта приводит к большим скачкам фазы сигнала и двумерное фурье-преобразование данных в k -пространстве дает абсолютно непригодное изображение.

Поиску решения данной проблемы было посвящено много работ, в результате были созданы методы, которые можно разбить на три группы.

1. Методы компенсации сдвигов фазы, вызванных движением живого объекта во время измерения МРТ-изображения. Движение объекта как целого можно детектировать по навигационному сигналу, и из этих данных вычислить сдвиг фазы сигнала и скорректировать соответствующую линию k -пространства [35, 36]. Физиологическое движение минимизируется за счет ЭКГ-синхронизации. Интересен метод, предложенный Норрисом с соавторами [36], когда ошибки фазы измеряются и корректируются в режиме реального времени непосредственно в процессе

³Пространство измеренных данных во временной области, из которых после фурье-преобразования получается МРТ-изображение.

регистрации данных. Однако таким образом в лучшем случае возможно скорректировать артефакты, вызванные движением объекта как целого, а деформации объекта скорректировать таким образом нельзя.

2. Получение МРТ-изображений методами, нечувствительными к скачкам фазы сигнала. К ним относятся методы получения диффузионно-взвешенных изображений, основанные на методе чувствительной линии [37–39]. Данные методы устойчивы по отношению к артефактам движения, а их недостаток состоит в существенно худшем соотношении сигнал – шум по сравнению с методом двумерного фурье-преобразования.

3. Методики получения диффузионно-взвешенного изображения за одно возбуждение. Случайный фазовый сдвиг, вызванный движением объекта или его части во время измерения диффузионно-взвешенного сигнала, присутствует, но он одинаков для всего набора данных в k -пространстве. Проблема данного подхода (общая для всех методов измерения МРТ-изображений за одно возбуждение) – ограниченное время регистрации сигнала позволяет получить изображение с меньшим пространственным разрешением, причем спад самого сигнала за счет спин-спиновой релаксации действует как низкочастотный фильтр, приводя к размыванию сигнала.

Как показала практика МРТ-измерений, для живых организмов наиболее стабильные результаты получаются при использовании третьей группы методов. К этой группе можно отнести достаточно большое число методов [40–49], более подробное рассмотрение которых приведено в работе [50]. В клинических измерениях наиболее широко используется последовательность спин-эхо с импульсным градиентами для взвешивания данных по диффузии с последующим считыванием изображения эхо-планарным методом за одно возбуждение [51]. Для измерений на мышцах или в брюшной полости удобен метод турбо-спин-эхо [47], потому что он менее чувствителен к неоднородностям магнитного поля.

3. Компенсация искажений за счет токов Фуко

Диффузионно-взвешенная эхо-планарная последовательность наиболее широко используется для получения диффузионно взвешенных МРТ-изображений. Однако токи Фуко, которые индуцируются при переключении градиентов, создают значительные геометрические искажения изображений, что является существенным источником погрешностей количественных измерений коэффициента или тензора диффузии. В большинстве случаев токи Фуко $EC(R, Ph, S, t)$ можно аппроксимировать линейной функцией [52] вида:

$$EC(R, Ph, S, t) = \varepsilon_0(t) + \varepsilon_R(t)\mathbf{i} + \varepsilon_{Ph}(t)\mathbf{j} + \varepsilon_S(t)\mathbf{k} + \dots$$

где $\varepsilon_0(t)$ – не зависящая от направления составляющая токов Фуко, $\varepsilon_R(t)$, $\varepsilon_{Ph}(t)$, $\varepsilon_S(t)$ – линейные составляющие градиентов соответственно вдоль считывающего, фазокодирующего и направления выбора среза, а \mathbf{i} , \mathbf{j} , \mathbf{k} – единичные векторы вдоль соответствующих взаимно-ортогональных направлений считывающего, фазокодирующего градиента и градиента для выбора среза.

Вносимая токами Фуко модуляция фазы сигнала незначительна по сравнению с модуляцией сигнала считывающим градиентом. Модуляция сигнала фазокодирующими блипами в эхо-планарной последовательности гораздо меньше, и она соизмерима с эффектами, создаваемыми токами Фуко (см. рис. 2). Под действием постоянной составляющей $\varepsilon_0(t)$ изображение смещается вдоль фазокодирующего направления. Действие компоненты $\varepsilon_S(t)$ явно на изображении не проявляется.

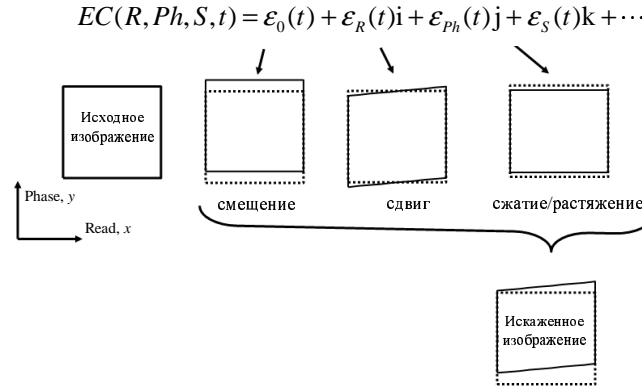


Рис. 2. Деформация эхо-планарных изображений под действием токов Фуко, индцированных парой диффузионно-кодирующих градиентов

Компонента $\varepsilon_{Ph}(t)$ действует аналогично фазокодирующим импульсам, и изображение растягивается или сжимается в фазокодирующем направлении. А составляющая $\varepsilon_R(t)$ приводит к искажениям типа деформации сдвига [52].

В [53] было предложено корректировать указанные искажения на основе корегистрации данных. Такой подход удобен тем, что одновременно с коррекцией искажений корректируется и несовпадение изображений при движениях пациента, имевших место за время между измерениями изображений. Недостаток такого подхода состоит в том, что при больших значениях b -фактора изображения имеют низкое соотношение сигнал–шум и их границы плохо определяются.

Во многих случаях токи Фуко возникают преимущественно в экранирующих конструкциях криомагнита и мало зависят от характеристик исследуемого объекта или пациента. Тогда вполне возможно измерить возникающие искажения на фантоме⁴ и использовать эти данные для корректировки МРТ-изображений пациента. Данный подход был предложен в работах [54, 56]. В первом случае для калибровки использовался фантом, заполненный водой. При b -факторах, равных и больших 1000 с/мм^2 , ослабление сигнала велико и точность расчета параметров корректировки падает. Поскольку такие значения b -фактора наиболее часто используются в клинических исследованиях, применять вышеуказанный подход для клинических исследований неэффективно. В [56] в качестве фантома использовалось силиконовое масло, коэффициент диффузии которого мал, и даже при очень больших b -факторах интенсивность сигнала от фантома уменьшается незначительно. Принцип расчета параметров коррекции искажений схематически показан на рис. 3. На этом рисунке $\#line$ – номер сечения изображения, он соответствует положению сечения относительно считывающего направления (см. левый фрагмент рис. 3), $\#DE$ – порядковый номер направления диффузионного кодирования. Для каждого сечения изображения вдоль направления фазокодирующего градиента наблюдалось смещение и сжатие/растяжение, что хорошо видно на втором слева фрагменте рис. 3, где для всех изображений, соответствующих полному набору измерений вдоль различных направлений диффузионного кодирования $\#DE$, показаны соответствующие срезы вдоль заданного сечения с номером $\#line$. Первые несколько срезов измерены с нулевой амплитудой диффузионно-кодирующих градиентов (на рис. 3 слева) и сечения не меняются. Для остальных $\#DE$ меняются как

⁴Искусственный объект с известными размерами и свойствами, используемый для тестирования МР-установки.

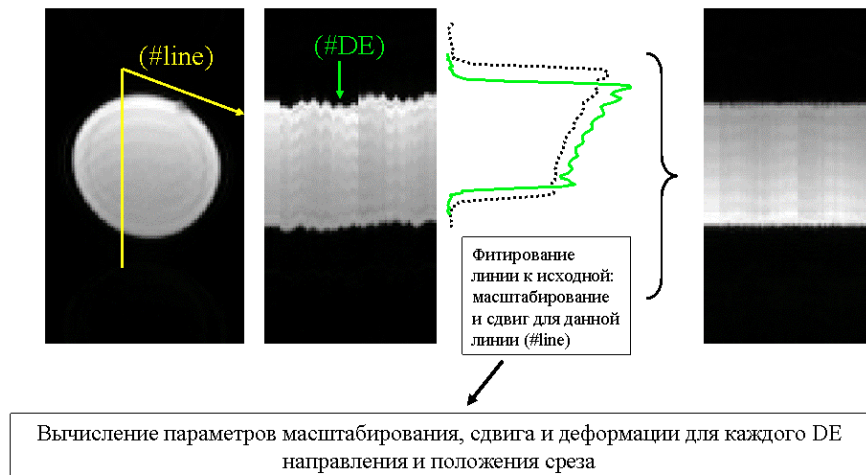


Рис. 3. Алгоритм коррекции данных

и сдвиг проекции, так и ее ширина (эффект масштабирования). Параметры сдвига и сжатия/растяжения подбираются так, чтобы сечение фантома для каждого #DE (сплошная линия) совмещалось с исходным профилем в отсутствие диффузионно-взвешивающих градиентов (пунктирная линия). Полученные таким образом параметры масштабирования и сдвига заданного сечения использовались для расчета параметров масштабирования, сдвига и деформации сдвига изображения в данной плоскости. Расчеты проводились для всех положений срезов, и, таким образом, получался полный набор параметров для корректировки искажений многосрезовых диффузионно-взвешенных эхо-планарных изображений.

Поскольку клинические исследования обычно проходят по фиксированному протоколу, мы проводили калибровку раз в неделю, и такой метод коррекции искажений был успешно применен для коррекции данных для более чем 300 пациентов (см. рис. 4) [56]. При апробации метода в течение двух лет на двух клинических 2T МРТ-сканерах (Bruker Medspec 2T) с градиентной вставкой с максимальной амплитудой градиентов 30 мТ/м вдоль каждой оси и временем нарастания градиентов 200 мкс параметры корректировки практически не менялись в течение более шести месяцев. Зависимость параметров коррекции от положения среза была плавной, что позволяло с хорошей точностью интерполировать параметры для промежуточного положения срезов.

Достоинство такого метода калибровки состоит в том, что он может использоваться при очень больших b -факторах. Кроме того, было установлено, что параметры искажений линейно зависят от амплитуд диффузионно-кодированных градиентов (см. рис. 5), и следовательно, по небольшому числу калибровочных измерений возможно корректно рассчитать параметры коррекции для любых амплитуд и направлений диффузионно-взвешивающего градиента [56].

4. Измерение параметров диффузии в присутствии неоднородностей магнитного поля

При измерении диффузии последовательностью Стейскал – Таннера (см. разд. 2) в образцах со значительными внутренними градиентами магнитного поля диффузионно-кодированные градиенты $G_i(\tau)$ и градиенты магнитного поля в самом объекте $g_i(\tau)$ накладываются друг на друга, и компоненты b -матрицы принимают

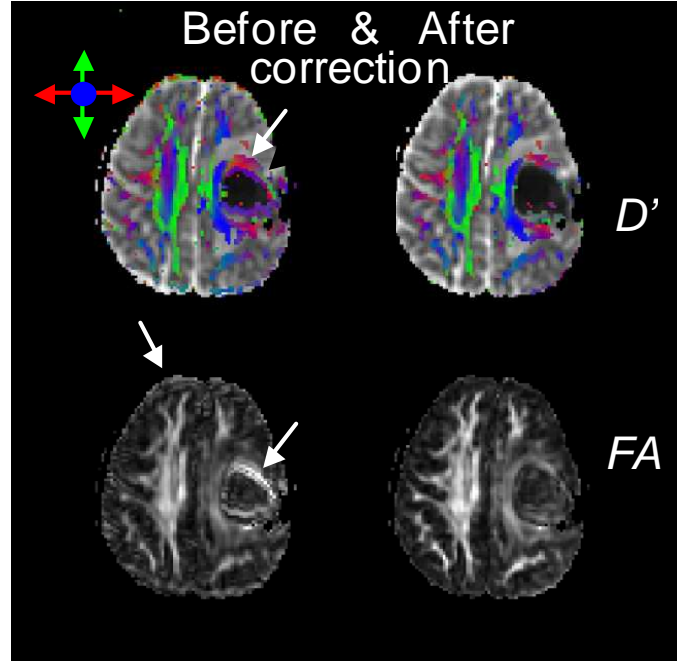


Рис. 4. Карты по среднему коэффициенту диффузии D' , на которых цветом показаны направления прохождения нервных пучков и карта по параметру анизотропии FA : слева – до коррекции искажений токами Фуко, справа – после коррекции. Стрелками показаны артефакты, которые могут быть спутаны с патологией

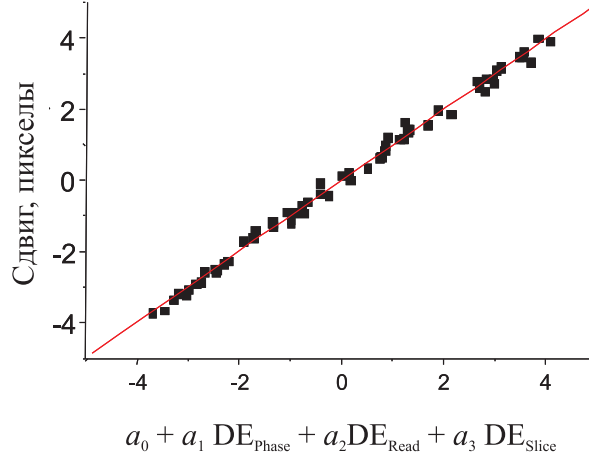


Рис. 5. Корреляция сдвига эхо-планарных изображений с амплитудами диффузионно-кодированных градиентов вдоль направлений считывающего градиента, фазокодированного и градиента для выбора слоя. Коэффициенты a_0 , a_1 , a_2 , a_3 равны 0.08, 1.76, -57.69, 40.55 соответственно (получено для клинического 2Т МРТ-сканера на все тело)

следующий вид:

$$b_{ij}^{\text{full}} = \gamma^2 \int_0^{TE} \left\{ \int_0^t [G_i(\tau) + g_i(\tau)] d\tau \int_0^t [G_j(\tau) + g_j(\tau)] d\tau \right\} dt.$$

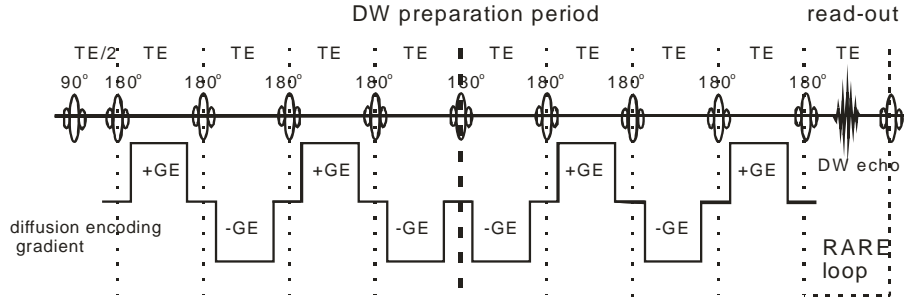


Рис. 6. Многоимпульсное диффузионное взвешивание в комбинации с ТСЭ-последовательностью для получения МРТ-изображения

Проведя алгебраические преобразования для диагональных элементов b -матрицы, получим:

$$b_{ii}^{\text{full}} = \gamma^2 \int_0^{TE} \left\{ \left[\int_0^t G_i(\tau) d\tau \right]^2 + \left[\int_0^t g_i(\tau) d\tau \right]^2 + 2 \left[\int_0^t G_i(\tau) d\tau \right] \left[\int_0^t g_i(\tau) d\tau \right] \right\} dt.$$

Полагая, что величины внутренних градиентов $g_i(\tau)$ много меньше, чем диффузионно-кодирующие градиенты $G_i(\tau)$, пренебрегаем слагаемыми $\int_0^{TE} \left\{ \left[\int_0^t g_i(\tau) d\tau \right]^2 \right\} dt$ как величинами второго порядка малости. Однако слагаемыми b_{ii}^{cross} :

$$b_{ii}^{\text{cross}} = 2\gamma^2 \int_0^{TE} \left\{ \int_0^t G_i(\tau) d\tau \int_0^t g_i(\tau) d\tau \right\} dt \quad (8)$$

пренебречь уже нельзя, они будут вносить заметную поправку к «номинальной» величине b_{ii}^{DE} :

$$b_{ii}^{\text{DE}} = \gamma^2 \int_0^{TE} \left[\int_0^t G_i(\tau) d\tau \right]^2 dt.$$

В общем случае градиент $g_i(\tau)$ включает в себя все градиенты, кроме диффузионно-кодирующих градиентов в последовательности Стейскал–Таннера, в том числе и градиенты, используемые для формирования изображения. Последние определяются параметрами и типом визуализирующей части последовательности, и их характеристики известны. Неизвестные внутренние градиенты вносят неконтролируемые ошибки в измеряемые параметры диффузии и могут привести к значительным ошибкам.

Как было показано ранее в работах [29, 30, 57], влияние внутренних градиентов может быть значительно уменьшено. Импульсная последовательность, показанная на рис. 6, состоит из комбинации чередующихся по амплитуде диффузионно-кодирующих градиентов [57], и считывающей последовательности турбо-спин-эхо (ТСЭ) за одно возбуждение [47]. Эта импульсная последовательность позволяет получать МРТ-изображения и, соответственно, карты по параметрам диффузии в тех случаях, когда внутренние градиенты магнитного поля велики и стандартные методы измерения диффузии дают существенные погрешности. Для иллюстрации

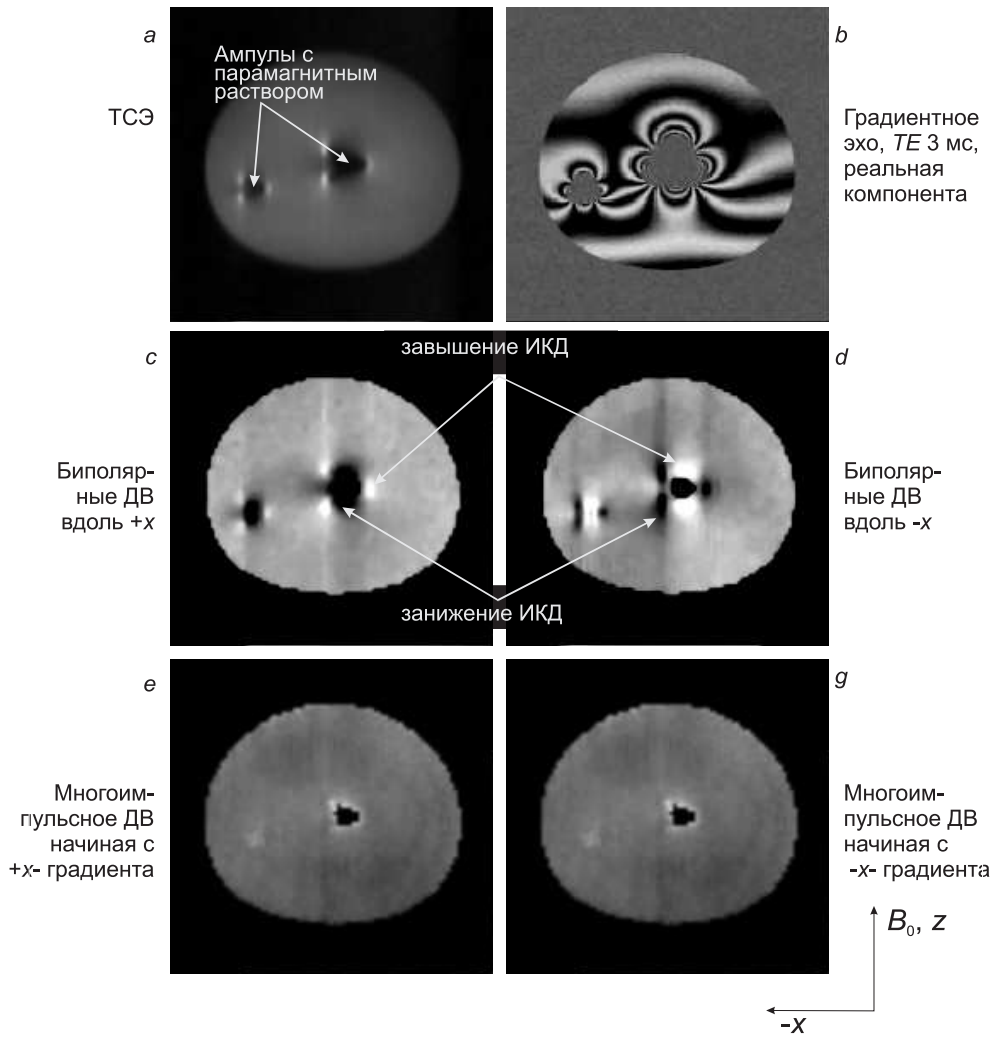


Рис. 7. Цилиндрический фантом, заполненный однородным гелем с двумя цилиндрическими ампулами с парамагнитным раствором: *a* – изображение ТСЭ за одно возбуждение, *b*-фактор равен 1.2 с/мм^2 ; *b* – реальная компонента сигнала градиентного эха (время эха $TE = 3$ мс); *c* – карты по ИКД, измеренные ТСЭ-последовательностью с взвешиванием сигнала по диффузии вдоль x -оси последовательностью Стейскал–Таннера; *d* – аналогично *c*, но полярность диффузионно-взвешивающих градиентов инвертирована; *e* – карта ИКД, полученная при многоимпульсном диффузионном взвешивании; *g* – аналогично *e*, но полярность диффузионно-взвешивающих градиентов инвертирована

возможностей данного метода были проведены измерения на фантоме, в котором неоднородности магнитного поля были созданы искусственно (см. рис. 7). В цилиндрический фантом, заполненный однородным гелем, были помещены ампулы с парамагнитным раствором (“Magnevist” фирмы Schering). Различие в магнитных восприимчивостях геля и парамагнитного раствора приводит к искажению магнитного поля вокруг ампул, причем при ориентации ампул, перпендикулярной статическому магнитному полю, направленному вдоль оси z , искажение магнитного поля ΔB_0 вокруг ампул имеет три позитивных и три негативных лепестка у компонент магнитного поля ΔB_{0x} и ΔB_{0z} [5]. Искажения магнитного поля ΔB_0

особенно заметны на изображении, полученном методом градиентного эхо, реальная компонента которого сильно меняется вблизи ампул (рис. 7, b). Измерение ИКД стандартным способом со взвешиванием по диффузии вдоль x -направления приводит к занижению или завышению ИКД в зависимости от знака ΔB_{0x} . Инверсия направления диффузионно-взвешивающего градиента меняет местами зоны заниженного и завышенного ИКД (рис. 7, фрагменты *c* и *d*). Вариация полярности диффузионно-кодирующих градиентов $G_i(\tau)$ в последовательности многоимпульсного диффузионного взвешивания приводит к тому, что слагаемое b_{ii}^{cross} в уравнении (8) уменьшается практически до нуля. Таким образом, многоимпульсное диффузионное взвешивание позволяет получить однородную карту ИКД [55], а инвертирование полярностей градиентов не меняет вид карты ИКД (рис. 7, фрагменты *e* и *g*).

Кроме того, серия 180° -импульсов на этапе взвешивания по диффузии уменьшает вариации амплитуд и фаз начальных эхо-сигналов на этапе формирования изображения в ТСЭ-последовательности [58, 59] и, следовательно, позволяет получить изображения ТСЭ-последовательностью с центрированной схемой фазового кодирования [47], свободные от артефактов.

Максимальное значение b -фактора, достигаемого в такой мультиимпульсной последовательности, меньше, чем в последовательности Стейскал – Таннера за то же время. С другой стороны, после серии РЧ-импульсов на этапе диффузионного взвешивания вариации амплитуд и фаз первых эхо-сигналов в считывающей ТСЭ-последовательности значительно уменьшаются, и качество МРТ-изображения становится лучшим. На рис. 8 показаны для сравнения диффузионно-взвешенные изображения, полученные ТСЭ-последовательностью за одно возбуждение с центрированным кодированием по фазе. В левой колонке показаны изображения, полученные с использованием последовательности Стейскал – Таннера для диффузионного взвешивания. В правой колонке изображения получены с помощью точно такой же считывающей последовательности, при этом намагниченность подготавливалась многоимпульсной диффузионно-взвешивающей последовательностью. Как видно из рис. 8, изображения в правой колонке более четкие. В случае взвешивания намагниченности по схеме Стейскал – Таннера вариации амплитуд и фаз начальных эхо-сигналов были значительными, и они корректировались согласно [63], при этом частично терялось пространственное разрешение. В случае многоимпульсного диффузионного взвешивания такая корректировка не требовалась, и пространственное разрешение было выше.

Если МРТ-изображение строится эхо-планарным методом, то при определенных параметрах многоимпульсной диффузионно-взвешивающей последовательности токи Фуко от градиентов противоположной полярности будут компенсировать друг друга и эхо-планарные изображения будут свободны от искажений, вызываемых токами Фуко [60]. Эффективный b -фактор зависит от угла поворота РЧ-импульсов на этапе диффузионного взвешивания. Если угол поворота РЧ-импульсов отличается от 180° , то считываемый сигнал будет состоять из суммы различных спин-эхо-сигналов и стимулированных эхо-сигналов. Соответствующий эффективный b -фактор может быть рассчитан с учетом диффузионного взвешивания и весов разных эхо-сигналов, образующих регистрируемый сигнал [61, 62]. Меняя угол поворота РЧ-импульсов, можно варьировать эффективный b -фактор. Для количественного анализа и подавления нежелательных когерентностей в диффузионно-взвешивающем периоде можно использовать градиенты-спойлеры.

Методика измерений диффузии, состоящая в проведении серии из двух измерений (один раз парой диффузионно-взвешивающих градиентов одной полярности; другой раз – с такими же градиентами, но противоположной полярности) позволяет также корректировать ошибки, вызванные внутренними градиентами [64].

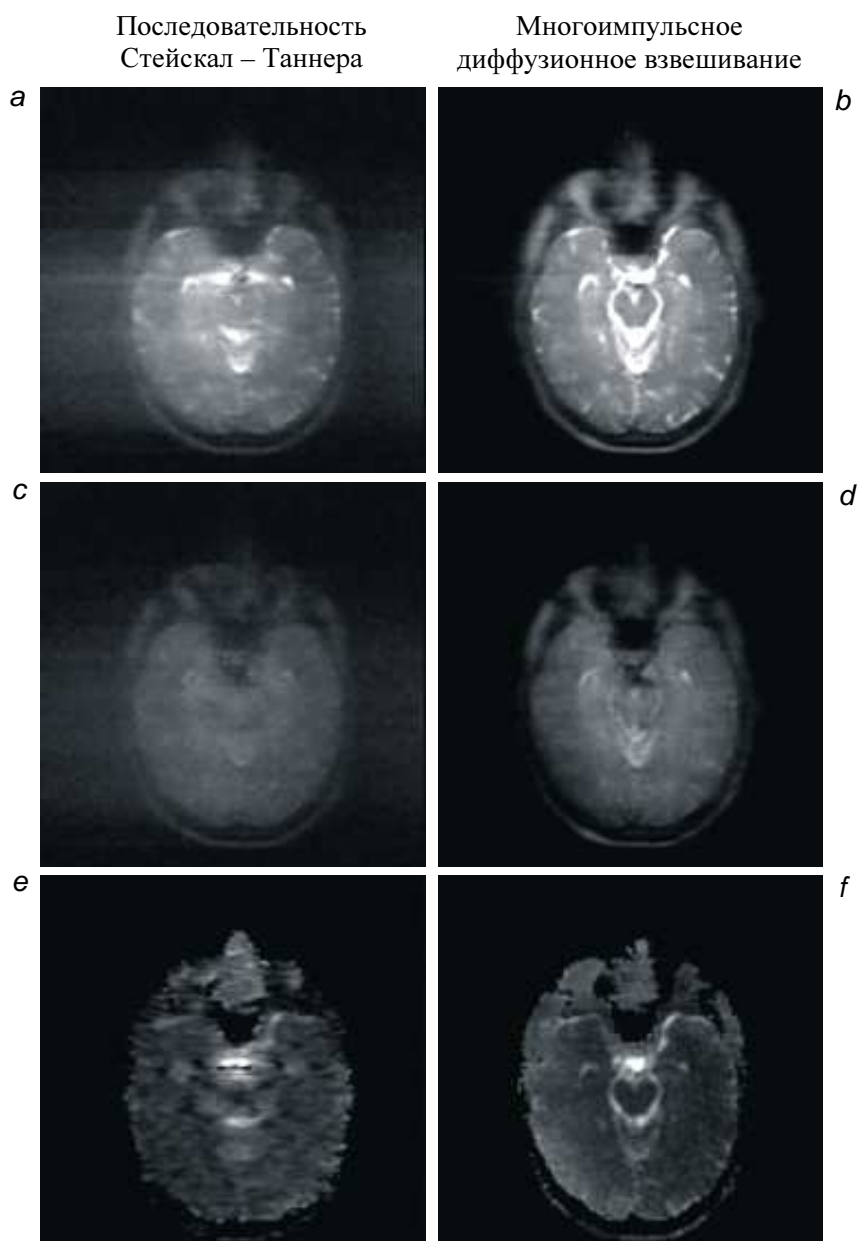


Рис. 8. ТСЭ-последовательность за одно возбуждение с центрированным кодированием по фазе: *a* и *c* – взвешивание по диффузии последовательностью Стейскал – Таннера, *b*-фактор равен 5 (*a*) и 352 с/мм² (*c*), время диффузии 30 мс, длительность диффузионно-кодированных градиентов 25 мс; *b* и *d* – многоимпульсное диффузионное взвешивание, считывание сигнала проводилось идентично *a* и *c*, *b*-фактор равен 2.4 (*b*) и 361 с/мм² (*d*); *e* и *f* – соответствующие карты ИКД

Взаимодействие с внутренними градиентами приводит в одном случае к завышению, в другом – к занижению коэффициента ИКД. Однако большие внутренние градиенты могут значительно увеличить эффективный *b*-фактор и привести к потере сигнала, при этом точность вычислений ИКД упадет. Кроме того, необходимость проведения двух измерений делает метод более чувствительным к движениям пациента и занимает больше времени.

5. Коррекция геометрических искажений

Другая проблема эхо-планарных изображений – пространственные искажения, вызванные локальными неоднородностями статического магнитного поля. Из-за пространственных вариаций магнитной восприимчивости геометрические искажения на МРТ-изображениях головы человека наиболее выражены в зоне лобных долей, у основания черепа и около внутреннего уха. Появившийся недавно метод параллельного получения изображения позволяет увеличить эффективную полосу частот вдоль фазокодирующего направления и тем самым уменьшить искажения [65].

Для эхо-планарных изображений, взвешенных по времени T_2^* , был разработан ряд методов коррекции. Они основаны на измерении карты локальных неоднородностей магнитного поля, и на основе этой карты рассчитываются параметры коррективки геометрических искажений [66–68]. Данные методы применимы для коррекции диффузионно-взвешенных изображений, однако для хорошей компенсации геометрических искажений необходимо прежде скорректировать искажения от токов Фуко и исключить или скорректировать движение пациента за время измерений. В работе [69] коррекция геометрических искажений и движений пациента между измерениями были интегрированы в систему реконструкции и обработки изображений и выполнялись в режиме реального времени. Данная процедура позволила более точно совмещать диффузионно-взвешенные изображения с «анатомическими» МРТ-изображениями, измеренными с высоким пространственным разрешением и «классическим» T_1 - или T_2 -контрастом. По данным авторов [69], коррекция геометрических искажений улучшила качество фибер-трекинга в областях, где искажения значительны.

6. Калибровка и верификация измеряемых количественных параметров диффузии

Результаты измерения изотропной диффузии могут быть верифицированы по результатам измерений в образцах, заполненных эталонными жидкостями [70–72]. Калибровка по фантому, заполненному водой с коррекцией на температуру [73], позволяет также верифицировать измеренные величины ИКД. Как показывает практика, верификация параметров ИКД необходима для клинических систем. Фирма-изготовитель, как правило, не гарантирует корректность количественных измерений ИКД, а поскольку b -фактор зависит квадратично от амплитуды градиента (см. уравнение (7)), небольшие погрешности в калибровке амплитуды градиента G приводят к существенным ошибкам.

Тестовые измерения на изотропных фантомах не позволяют верифицировать процедуры обработки данных, кроме того, на изотропных фантомах нельзя верифицировать параметры диффузионного взвешивания, дающие вклад в недиагональные элементы b -матрицы (см. уравнение (4)). Для тестовых измерений анизотропной диффузии можно использовать спаржу [74], корни сельдерея или другие природные объекты [75]. Однако параметры диффузии природных объектов непостоянны, и поэтому эталоном они служить не могут. Недавно появились фантомы, в которых анизотропная диффузия воды наблюдается в плотноупакованных пучках параллельных волокон, помещенных в воду [76, 77]. Параметры диффузии в таких фантомах не меняются со временем, что позволяет проводить контроль МРТ-системы. При серийном изготовлении таких фантомов с постоянными параметрами анизотропии их можно использовать для калибровки МРТ-сканеров в различных исследовательских центрах.

Другой метод, который был предложен недавно [78], состоит в том, что, проводя прецизионные измерения изотропной диффузии последовательно для



Рис. 9. Зависимость эффективного b -фактора от положения аксиального среза относительно изоцентра магнита. Воспроизводится с изменениями из [78]

измерения тензора диффузии вдоль большого количества направлений, можно по небольшим вариациям эффективного b -фактора вычислить все фактические (в том числе и внедиагональные) элементы b -матрицы. Влияние всех неизвестных градиентов на b -матрицу может быть учтено слагаемыми, приведенными в уравнении (8). Внедиагональные элементы b_{ij}^{cross} возникают, если в уравнении (8) один из индексов заменяется на $i \neq j$. Поправки b_{ii}^{CT} к диагональным элементам b -матрицы могут быть найдены из соотношения

$$\ln(I_k/I_0)/D = - \sum_{i=x,y,z} b_{ii}^{\text{DW}} + A_x^k b_{xx}^{\text{CT}} + A_y^k b_{yy}^{\text{CT}} + A_z^k b_{zz}^{\text{CT}},$$

где A_x^k , A_y^k , A_z^k – амплитуды диффузионно-взвешивающих градиентов вдоль x -, y - и z -направлений при k -м измерении, а I_k – соответствующая амплитуда измеренного сигнала. Поправки к внедиагональным элементам b -матрицы b_{ij}^{CT} рассчитываются по формулам

$$b_{ij}^{\text{CT}} = 1/2(A_j^k b_{ii}^{\text{CT}} + A_i^k b_{jj}^{\text{CT}}).$$

Сопоставление измеренных внедиагональных элементов b -матрицы с номинальными позволяет скорректировать погрешности системы градиентов, в том числе их нелинейность и паразитное взаимовлияние между каналами градиентов. Результаты калибровки, проведенные для клинического сканера (Siemens Trio 3T, амплитуда градиентов 40 мТ/м, скорость нарастания 200 Т/м/с), приведены на рис. 9.

Заключение

В результате разработанных подходов и проведенных исследований установлено, что с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии можно получать количественные характеристики диффузии в живых объектах. Высокая чувствительность метода измерения к любому виду движения, неизбежным в живом объекте, затрудняет получение МРТ-изображений. Для измерений *in vivo* наиболее пригодны эхо-планарные методы быстрого получения изображения за одно возбуждение. Проведенный анализ показал, что для получения корректных параметров диффузии с помощью МРТ важно учитывать и корректировать артефакты диффузионно-взвешенных изображений. Искажения и артефакты, создаваемые токами Фуко, внутренними градиентами магнитного поля в исследуемом объекте, погрешностью и нелинейностью градиентной системы МРТ-сканера,

могут быть скомпенсированы, следовательно, могут быть получены более адекватные количественные характеристики диффузии. Измеряемые в живых объектах характеристики диффузии несут информацию о микроструктуре тканей и могут являться индикатором патологий, связанных с изменениями структуры тканей, что может быть, например, использовано для клинической диагностики патологий белого вещества головного мозга.

Summary

K.A. Ilyasov. Quantitative Diffusion Magnetic Resonance Imaging In Vivo.

The paper deals with physical and mathematical basics for diffusion weighted MR imaging and analysis. Different sources of image distortions and corresponding methods of their correction are discussed. When accurately measured, quantitative diffusion parameters can indicate pathologies in tissue microstructure and serve as a clinical diagnostic tool for different diseases such as, for example, white matter degeneration.

Key words: nuclear magnetic resonance, MRI, diffusion weighted MRI, diffusion tensor MRI, diffusion tensor, eddy currents distortions, correction of distortions, quantitative analysis, measurement calibration.

Литература

1. *Сороко Л.М.* Интроскопия на основе ядерного магнитного резонанса. – М.: Энергоатомиздат, 1986. – 168 с.
2. *Lauterbur P.C.* Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance // *Nature*. – 1973. – V. 242, No 5394. – P. 190–191.
3. *Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., Grenier P., Cabanis E., Laval-Jeantet M.* MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders // *Radiology*. – 1986. – V. 161, No 2. – P. 401–407.
4. *Beaulieu C.* The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review // *NMR Biomed*. – 2002. – V. 15, No 7–8. – P. 435–455.
5. *Moseley M.E., Kucharczyk J., Mintorovitch J., Cohen Y., Kurhanewicz J., Derugin N., Asgari H., Norman D.* Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats // *Am. J. Neuroradiol*. – 1990. – V. 11, No 3. – P. 423–429.
6. *Warach S., Gaa J., Siewert B., Wielopolski P., Edelman R.R.* Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol*. – 1995. – V. 37, No 2. – P. 231–241.
7. *Callaghan P.T., Coy A., MacGowan D., Packer K.J., Zelaya F.O.* Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids // *Nature*. – 1991. – V. 351, No 6326. – P. 467–469.
8. *Damon B.M., Ding Z., Anderson A.W., Freyer A.S., Gore J.C.* Validation of diffusion tensor MRI-based muscle fiber tracking // *Magn. Reson. Med*. – 2002. – V. 48, No 1. – P. 97–104.
9. *Sinha S., Sinha U., Edgerton V.R.* In vivo diffusion tensor imaging of the human calf muscle // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2006. – V. 24, No 1. – P. 182–190.
10. *Schneider J.F., Ilyasov K.A., Boltshauser E., Hennig J., Martin E.* Diffusion tensor imaging in cases of adrenoleukodystrophy: preliminary experience as a marker for early demyelination? // *Am. J. Neuroradiol*. – 2003. – V. 24, No 5. – P. 819–824.

11. *Schneider J.F., Il'yasov K.A., Hennig J., Martin E.* Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence // *Neuroradiol.* – 2004. – V. 46, No 4. – P. 258–266.
12. *Huisman T.A., Loenneker T., Barta G., Bellemann M.E., Hennig J., Fischer J.E., Il'yasov K.A.* Quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain: field strength related variance of apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) scalars // *Europ. Radiol.* – 2006. – V. 16, No 8. – P. 1651–1658.
13. *Uhl M., Saueressig U., Koehler G., Kontny U., Niemeyer C., Reichardt W., Il'yasov K., Bley T., Langer M.* Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas // *Pediatric Radiol.* – 2006. – V. 36, No 12. – P. 1306–1311.
14. *Uhl M., Saueressig U., van Buijen M., Kontny U., Niemeyer C., Köhler G., Il'yasov K., Langer M.* Osteosarcoma: preliminary results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging // *Investig. Radiol.* – 2006. – V. 41, No 8. – P. 618–623.
15. *Poretti A., Boltshauser E., Loenneker T., Valente E.M., Brancati F., Il'yasov K., Huisman T.A.* Diffusion tensor imaging in Joubert syndrome // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – V. 28, No 10. – P. 1929–1933.
16. *Rusch N., Weber M., Il'yasov K.A., Lieb K., Ebert D., Hennig J., van Elst L.T.* Inferior frontal white matter microstructure and patterns of psychopathology in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder // *NeuroImage.* – 2007. – V. 35, No 2. – P. 738–747.
17. *Zamboni S.L., Loenneker T., Boltshauser E., Martin E., Il'yasov K.A.* Contribution of diffusion tensor MR imaging in detecting cerebral microstructural changes in adults with neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – V. 28, No 4. – P. 773–776.
18. *Mori S., Crain B.J., Chacko V.P., van Zijl P.C.* Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol.* – 1999. – V. 45, No 2. – P. 265–269.
19. *Conturo T.E., McKinstry R.C., Aronovitz J.A., Neil J.J.* Diffusion MRI: precision, accuracy and flow effects // *NMR Biomed.* – 1995. – V. 8, No 7–8. – P. 307–332.
20. *Basser P.J., Mattiello J., LeBihan D.* Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo // *J. Magn. Reson. B.* – 1994. – V. 103, No 3. – P. 247–254.
21. *Basser P.J., Mattiello J., LeBihan D.* MR diffusion tensor spectroscopy and imaging // *Biophys. J.* – 1994. – V. 66, No 1. – P. 259–267.
22. *Jones D.K., Horsfield M.A., Simmons A.* Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging // *Magn. Reson. Med.* – 1999. – V. 42, No 3. – P. 515–525.
23. *Le Bihan D., Mangin J.F., Poupon C., Clark C.A., Pappata S., Molko N., Chabriat H.* Diffusion tensor imaging: concepts and applications // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2001. – V. 13, No 4. – P. 534–546.
24. *Pierpaoli C., Basser P.J.* Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy // *Magn. Reson. Med.* – 1996. – V. 36, No 6. – P. 893–906.
25. *Bastin M.E., Armitage P.A., Marshall I.* A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1998. – V. 16, No 7. – P. 773–785.
26. *Hasan K.M., Alexander A.L., Narayana P.A.* Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach // *Magn. Reson. Med.* – 2004. – V. 51, No 2. – P. 413–417.

27. *Kingsley P.B., Monahan W.G.* Contrast-to-noise ratios of diffusion anisotropy indices // *Magn. Reson. Med.* – 2005. – V. 53, No 4. – P. 911–918.
28. *Hahn E.L.* Spin echoes // *Phys. Rev.* – 1950. – V. 80, No 4. – P. 580–594.
29. *Carr H.Y., Purcell E.M.* Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments // *Phys. Rev.* – 1954. – V. 94, No 3. – P. 630–638.
30. *Meiboom S., Gill D.* Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times // *Rev. Sci. Instrum.* – 1958. – V. 29, No 8. – P. 688–691.
31. *Robertson R.L., Maier S.E., Mulkern R.V., Vajapayam S., Robson C.D., Barnes P.D.* MR line-scan diffusion imaging of the spinal cord in children // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – V. 21, No 7. – P. 1344–1348.
32. *Абрагам А.* Ядерный магнетизм. – М.: Иностр. лит., 1963. – 551 с.
33. *Stejskal E.O.* Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow // *J. Chem. Phys.* – 1965. – V. 43, No 10. – P. 3597–3603.
34. *Stejskal E.O., Tanner J. E.* Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient // *J. Chem. Phys.* – 1965. – V. 42, No 1. – P. 288–292.
35. *Norris D.G.* Implications of bulk motion for diffusion-weighted imaging experiments: effects, mechanisms, and solutions // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2001. – V. 13, No 4. – P. 486–495.
36. *Norris D.G., Driesel W.* Online motion correction for diffusion-weighted imaging using navigator echoes: Application to RARE imaging without sensitivity loss // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – V. 45, No 5. – P. 729–733.
37. *Gudbjartsson H., Maier S.E., Mulkern R.V., Morocz I.A., Patz S., Jolesz F.A.* Line scan diffusion imaging // *Magn. Reson. Med.* – 1996. – V. 36, No 4. – P. 509–519.
38. *Finsterbusch J., Frahm J.* Diffusion-weighted single-shot line scan imaging of the human brain // *Magn. Reson. Med.* – 1999. – V. 42, No 4. – P. 772–778.
39. *Maier S.E.* Slab scan diffusion imaging // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – V. 46, No 6. – P. 1136–1143.
40. *Turner R., Le Bihan D., Maier J., Vavrek R., Hedges L.K., Pekar J.* Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion // *Radiology.* – 1990. – V. 177, No 2. – P. 407–414.
41. *Cohen M.S., Weisskoff R.M.* Ultra-fast imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1991. – V. 9, No 1. – P. 1–37.
42. *Merboldt K.D., Hanicke W., Frahm J.* Diffusion imaging using stimulated echoes // *Magn. Reson. Med.* – 1991. – V. 19, No 2. – P. 233–239.
43. *Merboldt K.D., Hanicke W., Bruhn H., Gyngell M.L., Frahm J.* Diffusion imaging of the human brain in vivo using high-speed STEAM MRI // *Magn. Reson. Med.* – 1992. – V. 23, No 1. – P. 179–192.
44. *Bornert P., Jensen D.* Single-shot-double-echo EPI // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1994. – V. 12, No 7. – P. 1033–1038.
45. *Johnson G., Feinberg D.A., Venkataraman V.* Single-shot GRASE imaging with short effective TEs // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1996. – V. 6, No 6. – P. 944–947.
46. *Alsop D.C.* Phase insensitive preparation of single-shot RARE: application to diffusion imaging in humans // *Magn. Reson. Med.* – 1997. – V. 38, No 4. – P. 527–533.
47. *Il'yasov K.A., Hennig J.* Single-shot diffusion-weighted RARE sequence: application for temperature monitoring during hyperthermia session // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1998. – V. 8, No 6. – P. 1296–1305.

48. *Li T.Q., Takahashi A.M., Hindmarsh T., Moseley M.E.* ADC mapping by means of a single-shot spiral MRI technique with application in acute cerebral ischemia // *Magn. Reson. Med.* – 1999. – V. 41, No 1. – P. 143–147.
49. *Bammer R., Keeling S.L., Augustin M., Pruessmann K.P., Wolf R., Stollberger R., Hartung H.P., Fazekas F.* Improved diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging (EPI) in stroke using sensitivity encoding (SENSE) // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – V. 46, No 3. – P. 548–554.
50. *Bammer R.* Basic principles of diffusion-weighted imaging. // *Eur. J. Radiol.* – 2003. – V. 45, No 3. – P. 169–184.
51. *Мэнсфилд П.* Быстрая магнитно-резонансная томография (перевод на русский) // *Усп. физ. наук.* – 2005. – Т. 175, № 10. – С. 1044–1052.
52. *Jezzard P., Barnett A.S., Pierpaoli C.* Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging // *Magn. Reson. Med.* – 1998. – V. 39, No 5. – P. 801–812.
53. *Haselgrove J.C., Moore J.R.* Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient // *Magn. Reson. Med.* – 1996. – V. 36, No 6. – P. 960–964.
54. *Bastin M.E., Armitage P.A.* On the use of water phantom images to calibrate and correct eddy current induced artefacts in MR diffusion tensor imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2000. – V. 18, No 6. – P. 681–687.
55. *Ильясов К.А., Hennig J.* Single Shot RARE Sequence with Multipulse Diffusion Weighted Preparation Period: Reduction of the Artifacts and the Sensitivity to Background Gradients // *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* – 1998. – V. 6. – P. 657.
56. *Ильясов К.А., Zhilkin P.* On Correction of Eddy Current Induced Distortions in Diffusion Weighted Echo Planar Images with a Calibration on a Reference Phantom // *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* – 2003. – V. 11. – P. 2116.
57. *Karlicek R.F., Lowe I.J.* A modified pulsed gradient technique for measuring diffusion in the presence of large background gradients // *J. Magn. Reson.* (1969). – 1980. – V. 37, No 1. – P. 75–91.
58. *Hennig J.* Multiecho imaging sequences with low refocusing flip angles // *J. Magn. Reson.* (1969) – 1988. – V. 78, No 3 – P. 397–407.
59. *Norris D.G., Bornert P., Reese T., Leibfritz D.* On the application of ultra-fast RARE experiments. // *Magn. Reson. Med.* – 1992. – V. 27, No 1. – P. 142–164.
60. *Reese T.G., Heid O., Weisskoff R.M., Wedeen V.J.* Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo // *Magn. Reson. Med.* – 2003. – V. 49, No 1. – P. 177–182.
61. *Kiselev V.G.* Calculation of diffusion effect for arbitrary pulse sequences // *J. Magn. Reson.* – 2003. – V. 164, No 2. – P. 205–211.
62. *Hennig J.* Echoes – how to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. Part I: Fundamental and not so fundamental properties of spin echoes // *Concepts Magn. Reson.* – 1991. – V. 3, No 3. – P. 125–143.
63. *Speck O., Ильясов К., Hennig J.* Correction of artifacts in DWI and BOLD single shot RARE images with centered phase encoding // *MAGMA.* – 1996. – V. 4, No 2, Suppl. – P. 71.
64. *Jara H., Wehrli F.W.* Determination of background gradients with diffusion MR imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1994. – V. 4, No 6. – P. 787–797.

65. *Jaermann T., Crelier G., Pruessmann K.P., Golay X., Netsch T., van Muiswinkel A.M., Mori S., van Zijl P.C., Valavanis A., Kollias S., Boesiger P.* SENSE-DTI at 3 T // *Magn. Reson. Med.* – 2004. – V. 51, No 2. – P. 230–236.
66. *Jezzard P., Balaban R.S.* Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations // *Magn. Reson. Med.* – 1995. – V. 34, No 1. – P. 65–73.
67. *Reber P.J., Wong E.C., Burton R.B., Frank L.R.* Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps // *Magn. Reson. Med.* – 1998. – V. 39, No 2. – P. 328–330.
68. *Zaitsev M., Hennig J., Speck O.* Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction // *Magn. Reson. Med.* – 2004. – V. 52, No 5. – P. 1156–1166.
69. *Zaitsev M., Hennig J., Il'yasov K.A.* Automated Correction of EPI Geometric Distortions Applied to Diffusion Tensor Imaging // *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* – 2006. – V. 14. – P. 1024.
70. *Delakis I., Moore E.M., Leach M.O., De Wilde J.P.* Developing a quality control protocol for diffusion imaging on a clinical MRI system // *Phys. Med. Biol.* – 2004. – V. 49, No 8. – P. 1409–1422.
71. *Laubach H.J., Jakob P.M., Loevblad K.O., Baird A.E., Bovo M.P., Edelman R.R., Warach S.* A phantom for diffusion-weighted imaging of acute stroke // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1998. – V. 8, No 6. – P. 1349–1354.
72. *Tofts P.S., Lloyd D., Clark C.A., Barker G.J., Parker G.J., McConville P., Baldock C., Pope J.M.* Test liquids for quantitative MRI measurements of self-diffusion coefficient in vivo // *Magn. Reson. Med.* – 2000. – V. 43, No 3. – P. 368–374.
73. *Holz M., Heil S.R., Sacco A.* Temperature-dependent self-diffusion coefficients of water and six selected molecular liquids for calibration in accurate ¹H NMR PFG measurements // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2000. – V. 2, No 20. – P. 4740–4742.
74. *Boujraf S., Luytjaert R., Eisendrath H., Osteaux M.* Echo planar magnetic resonance imaging of anisotropic diffusion in asparagus stems // *MAGMA.* – 2001. – V. 13, No 2. – P. 82–90.
75. *Gullmar D., Jaap T., Bellemann M.E., Hauelsen J., Reichenbach J.R.* DTI measurements of isotropic and anisotropic media // *Biomed. Tech. (Berl.).* – 2002. – V. 47, Suppl. 1, Pt. 1. – P. 420–422.
76. *Fieremans E., Delputte S., Deblaere K., De Deene K., Truyens B., D'Asseler Y., Achten Y., Lemahieu I., Van de Walle R.* A flexible hardware phantom for validation of diffusion imaging sequences // *Proc. 13th Ann. Meeting of ISMRM.* – Miami Beach, FL, USA, 2005. – Abstr. 1301.
77. *Lorenz R., Bellemann M.E., Hennig J., Il'yasov K.A.* Anisotropic Phantoms for Quantitative Diffusion Tensor Imaging and Fiber-Tracking Validation // *Appl. Magn. Reson.* – 2008. – V. 33, No 4. – P. 419–429.
78. *Il'yasov K.A.* Estimation of the Cross-Terms for All B-Matrix Elements with an Isotropic Phantom // *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* – 2006. – V. 14. – P. 347.

Поступила в редакцию
06.07.10

Ильясов Камил Ахатович – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры общей физики и ученый секретарь учебно-научного центра «Медицинская физика» Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *kamil.ilyasov@gmail.com*